

L27

1 DE4420708/PN

L27 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD
 ACCESSION NUMBER: 1996-040798 [05] WPIDS Full-text
 DOC. NO. CPI: C1996-013787
 TITLE: Pharmaceutical compsn. for inhalation - contains dosage
 dependent antiinflammatory and bronchodilator,
 especially
 xanthine or phosphodiesterase inhibitor.
 DERWENT CLASS: B02
 PATENT ASSIGNEE(S): (EURO-N) EUROCELTIQUE SA
 COUNTRY COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN	IPC
DE---	4420708	A1	19951221	(199605)*	4	A61K-009-12<--	

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
DE---	4420708	A1	1994DE-4420708 19940614

PRIORITY APPLN. INFO: 1994DE-4420708 19940614

INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: A61K-009-12
 SECONDARY: A61K-031-52

BASIC ABSTRACT:

DE 4420708 A UPAB: 19960205
 Pharmaceutical compsn. formulated for admin. by inhalation contains an
 active agent which has antiinflammatory activity as well as
 bronchodilatory activity at a dosage higher than that required to
 produce
 the antiinflammatory effect, pref. a xanthine or phosphodiesterase
 inhibitor. The active agent is pref. theophylline (1,3-
 dimethylxanthine).

USE - The compsn. is used to treat inflammatory conditions of the
 bronchi and especially the lungs.

ADVANTAGE - The compsn. does not have the problems associated with
 the admin. of effective unit doses of bronchodilators by inhalation.
 Further, it is more effective than oral formulations.

Dwg.0/0

FILE SEGMENT: CPI
 FIELD AVAILABILITY: AB; DCN
 MANUAL CODES: CPI: B04-A06; B04-M01; B12-M01B; B14-C03; B14-D03;
 B14-K01D

THIS PAGE BLANK (USPTO)



⑮ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENTAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 20 708 A 1**

⑤① Int. Cl.⁸:
A 61 K 9/12
A 61 K 31/52

⑳ Aktenzeichen: P 44 20 708.5
㉒ Anmeldetag: 14. 6. 94
㉓ Offenlegungstag: 21. 12. 95

DE 44 20 708 A 1

⑦① Anmelder:
Euro-Celtique S.A., Luxemburg/Luxembourg, LU

⑦④ Vertreter:
W. Maiwald und Kollegen, 81541 München

⑦② Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤④ Entzündungshemmende Zusammensetzung zur Inhalation

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammen-
setzung mit einem antiinflammatorisch wirksamen, zur Er-
zielung einer bronchodilatatorischen Wirkung in wesentli-
chen nicht ausreichenden Einheitsdosisgehalt an wenigstens
einem, bei entsprechender Dosierung bronchodilatatorisch
und antiinflammatorisch wirksamen Wirkstoff, insbesondere
einem Xanthin oder einem Phosphodiesterasehemmstoff,
formuliert für die Verabreichung durch Inhalation.

DE 44 20 708 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 10. 95 508 051/88

4/32

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit einem Wirkstoff, der bei entsprechender Dosierung bronchodilatatorische und antiinflammatorische Wirkung hat.

Solche Wirkstoffe sind bekannt. Insbesondere handelt es sich hierbei um Xanthine, wie etwa das Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) und die Gruppe der Phosphodiesterase-Hemmstoffe (Hemmung der intrazellulären Phosphodiesterasen I–IV). Die zur Erzielung einer bronchodilatatorischen Wirkung nötige Dosis dieser Wirkstoffe ist wesentlich größer als die antiinflammatorisch wirksame Dosis. Bei der üblichen Anwendung zur Bronchodilatation in einer Formulierung zur oralen Verabreichung tritt die antiinflammatorische Wirkung durchweg gleichzeitig ein.

Für Theophyllin ist eine Applikation mit antiinflammatorisch wirksamer Einheitsdosis, die hinsichtlich der bronchodilatatorischen Wirkung deutlich eine Subdosierung darstellt, bereits für die nichtinhalatorische Verabreichung diskutiert worden.

Für die genannten Wirkstoffe, insbesondere Theophyllin, ist für die Bronchodilatation auf inhalativem Weg eine für die inhalative Applikation unüblich hohe Dosierung in der Literatur beschrieben und bezüglich der Effektivität kontrovers diskutiert. Die Dosisbereiche reichen dabei von 30 bis 500 mg. Eine Arzneimittelentwicklung zur Inhalation dieser Wirkstoffe ist bisher nicht bekannt geworden.

Die Erfindung schlägt nun entgegen den genannten Lehren vor, diese Wirkstoffe dennoch zur Inhalation zu formulieren, aber in einer nur für die antiinflammatorische Wirkung ausreichenden, (noch) nicht bronchodilatatorisch wirksamen Einheitsdosierung.

Die Erfindung betrifft speziell die Therapie von Entzündungserscheinungen in den durch Inhalation erreichbaren Körperteilen, also den Bronchien und insbesondere der Lunge. Die bekannten Probleme bei höherer Dosierung per inhalationem, im Bereich bronchodilatatorisch wirksamer Einheitsdosen, treten überraschenderweise nicht auf; die, besonders im Vergleich mit oralen Formulierungen, bei Inhalationspräparaten erzielbaren Vorteile werden jedoch erhalten.

Die (dosisabhängig) bronchodilatatorisch und antiinflammatorisch wirksamen Xanthine und Phosphodiesterasehemmer werden erfindungsgemäß bevorzugt, und besonders bevorzugt enthält die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung als Wirkstoff das Theophyllin.

Die Formulierung kann mit den bekannten Hilfsstoffen und Mitteln erfolgen, die für Inhalationspräparate im Stand der Technik beschrieben wurden. Vorteilhaft wird man dabei das Theophyllin als mikronisierten Feststoff für die Inhalation bereitstellen.

Vorzugsweise wird die Zusammensetzung, gegebenenfalls mit entsprechenden üblichen Hilfsstoffen, so formuliert, daß sie mittels der bekannten kleinen tragbaren Aerosolerzeuger durch den Patienten mitgeführt und verabreicht werden kann.

Hierfür eignen sich die Mehrzahl der für solche Zwecke im Stand der Technik vorgeschlagenen Geräte. Meist verfügen diese über einen Arzneimittelvorrat in Feststoffform sowie über Einrichtung zur Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel aus diesem Vorrat. Üblicherweise handelt es sich hierbei um manuell verdrehbare, mittels Federaufzug betätigte oder ähnliche mechanische Kratz- bzw. Reibevorrichtungen, die die inhalier-

baren Wirkstoffpartikel von der Oberfläche des Arzneimittelvorrats abtragen und zur Inhalation bereitstellen.

Ein Beispiel bildet die aus der EP 0 407 028 bekannte Vorrichtung.

5 Gegenwärtig besonders bevorzugt werden Vorrichtungen der Art, wie sie aus den veröffentlichten Anmeldungen PCT/EP93/01157 und PCT/EP93/0/158 bekannt sind.

Bei diesen Vorrichtungen wird die pharmazeutische Zusammensetzung, die den Wirkstoff bzw. mehrere Wirkstoffe im Gemisch, sowie die benötigten Hilfsstoffe enthält, zunächst unter erheblichem Druck zu einem im wesentlichen isotropen Feststoffgefüge komprimiert, das im wesentlichen keine diskreten mikronisierten Partikel mehr erkennen läßt. Dieser Festkörper hat vorzugsweise Ringform und ist ohne Beschädigung handhabbar, kann also beispielsweise, ohne Trag- oder Stützstrukturen aus anderen Materialien zum Zusammenhalt zu benötigen, in den Aerosolerzeuger eingesetzt und aus diesem wieder herausgenommen werden, ohne daß er zerbricht. Auf die Offenbarung der genannten PCT-Anmeldungen wird insoweit ausdrücklich Bezug genommen.

Geeignet sind auch Inhalationsgeräte, in denen die mikronisierte Wirksubstanz in einem geeigneten Vorratsbehälter zur Einmal-Dosierung (z. B. Kapsel) oder Mehrfach-Dosierung (z. B. Pulverreservoir) mittels einer geeigneten Dosierungsvorrichtung dosiert und für die Inhalation bereitgestellt wird.

Es ist alternativ durchaus denkbar, den Wirkstoff in Form suspendierter mikronisierter Feststoffpartikel oder sogar in gelöster Form zu einem Treibmittel-Aerosolspray oder eventuell auch einem Pump-Aerosolspray zu formulieren.

35 In jedem Fall wird man dafür Sorge tragen, daß das Inhalat den Wirkstoff in Form lungengängiger Partikel enthält, also vorzugsweise mit einer Partikelgröße von nicht mehr als 10 µm. Dies läßt sich bei den genannten, bekannten Aerosolerzeugern und -sprays ohne weiteres bewirken.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung mit einem antiinflammatorisch wirksamen, zur Erzielung einer bronchodilatatorischen Wirkung im wesentlichen nicht ausreichenden Einheitsdosisgehalt an wenigstens einem, bei entsprechender Dosierung bronchodilatatorisch und antiinflammatorisch wirksamen Wirkstoff, insbesondere einem Xanthin oder einem Phosphodiesterasehemmer, formuliert für die Verabreichung durch Inhalation.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Xanthinverbindung Theophyllin (1,3-Dimethylxanthin) ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff, insbesondere Theophyllin, als mikronisierter Feststoff in der Zusammensetzung enthalten ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung, gegebenenfalls mit entsprechenden üblichen Hilfsstoffen, zur Applikation mittels eines tragbaren mechanischen Aerosol-Erzeugers formuliert ist, der zur Aufnahme eines Feststoff-Arzneimittelvorrats ausgelegt und mit Einrichtungen zur Erzeugung inhalierbarer Wirkstoffpartikel aus dem Vorrat versehen ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in Form eines komprimierten Pulvers aus diskreten mikronisierten Partikeln formuliert ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zusammensetzung in Form eines insbesondere ohne Beschädigung handhabbaren Festkörpers mit im wesentlichen isotropem Feststoffgefüge formuliert ist.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff in gelöster oder suspendierter fester Form zu einem Pump- oder Treibmittel-Aerosolspray formuliert ist.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -